

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3) Ber.: C 68,3 H 7,37 N 11,4; Gef.: C 68,3 H 7,63 N 11,3. IR (KBr): 3060 m, 3050 m, 2860 m, 1645 s (CN_2), 1610 cm^{-1} s (breit). 1H -NMR(CCl_4): δ (ppm) = 1.13 (t, J = 7.0, C- CH_3), 2.88 (s, N' - CH_3), 3.22 (s, N- CH_3), 4.00 (q, J = 7.0, O- CH_2 -), 4.91 (d, $J_{(trans)}$ = 14.0, =CH-), 7.13 (m, H_o), 7.47 (m, H_m und H_p), 7.48 (d, J = 14.0, N-CH=).

Literatur

- 1 E. C. Taylor und A. McKillop in *Advances in Organic Chemistry*, Bd. 7, S. 105, J. Wiley, New York 1970.
- 2 E. Breitmaier und W. Voelter, ^{13}C -NMR-Spectroscopy, S. 71–72, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- 3 A. Dornow und E. Schleese, *Chem. Ber.* 91, 1830 (1958).
- 4 H. Graboyes, G. E. Jaffe, I. J. Pachter, J. P. Rosenbloom, A. J. Villani, J. W. Wilson und J. Weinstock, *J. Med. Chem.* 11, 568 (1968).

[Ph 123]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 215–220 (1980)

Zur Rotationshinderung N,N,N'-trisubstituierter Amidine

Hans-Michael Wolff und Klaus Hartke*

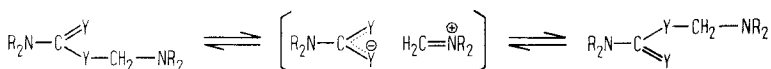
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 22. Mai 1979

Die Alkylierung von N,N'-Dimethylbenzamidin (**4**) mit Chlordimethylether bzw. Allyliodid liefert die N-trisubstituierten Amidine **5a** und **5d**; das Li-Salz von **4** setzt sich mit Chlordimethylsulfid bzw. Chlormethyl-diethylamin zu **5b** und **5c** um. Bis zu Temperaturen von 175° läßt sich 1H -NMR-spektroskopisch keine [1,3]sigmatrope Umlagerung feststellen; unterhalb Raumtemp. beobachtet man Rotationshinderung um die C-N-Einfachbindung.

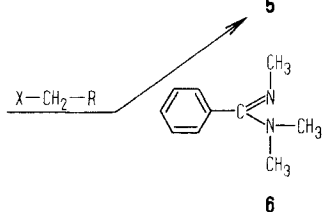
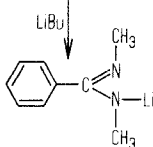
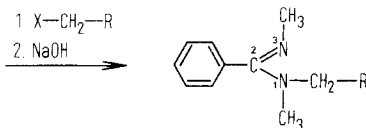
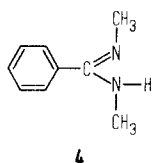
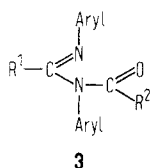
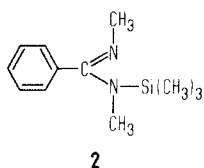
Hindered Rotation in N,N,N'-Trisubstituted Amidines

Alkylation of N,N'-dimethylbenzamidines (**4**) with chloromethyl methyl ether and allyl iodide leads to the formation of the N-trisubstituted amidines **5a** and **5d**; the lithium salt of **4** yields **5b** and **5c** with chloromethyl methyl sulfide and (chloromethyl)diethylamin, respectively. At temperatures up to 175°C no [1,3]sigmatropic rearrangement can be detected by 1H -NMR spectroscopy; below room temperature a hindered rotation around the C-N single bond is observed.

Kürzlich beschrieben *Jensen* und *Henriksen*¹⁾ eine in den Dithio- und Diselenocarbaten **1** spektroskopisch zu beobachtende, reversible 1.3(S→S)- bzw. 1.3(Se→Se)-Verschiebung der Dialkylaminomethylgruppe, die im Vergleich zur ¹H-NMR-Zeitskala schnell erfolgt. Auf Grund einer starken Solvensabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit schlugen die Autoren einen Ionenpaarmechanismus für diese 1.3-Wanderung vor. Auch in Amidinen sind schnelle 1.3(N→N)-Verschiebungen bekannt geworden. So fanden *Scherer* und *Hornig*²⁾ bereits 1968 die schnelle Wanderung der Trimethylsilylgruppe zwischen beiden Stickstoffatomen im N,N'-Dimethyl-N-trimethylsilyl-benzamidin (**2**), die im ¹H-NMR-Spektrum zur magnetischen Äquivalenz beider Methyl-Signale oberhalb -43° führt ($\Delta G^\ddagger_{T_c} = 11,7$ kcal/mol in D₈-Toluol³⁾). Auch in N-Acyl-N,N'-diarylamidinen wie **3** pendeln die Acylgruppen bei Aktivierungsenthalpien um 20 kcal/mol hin und her⁴⁾. Noch schneller wandert offensichtlich der Wasserstoff in N,N'-Dialkylamidinen, denn hier läßt sich auch bei tiefen Temperaturen meist keine Aufspaltung der N-Alkyl-Signale mehr beobachten. Wir haben verschiedene, mit **1** vergleichbare N,N'-Dimethylbenzamidine synthetisiert und ihr spektroskopisches Verhalten im Hinblick auf eine mögliche 1.3-Verschiebung des dritten N-Substituenten überprüft.



1 Y = S, Se



5	R
a	-O-CH ₃
b	-S-CH ₃
c	-N(C ₂ H ₅) ₂
d	-CH=CH ₂

5a und **5d** sind durch direkte Alkylierung von N,N'-Dimethylbenzamidin (**4**) mit Chlordimethylether bzw. Allyljodid zugänglich; **5b** und **5c** gewinnt man besser durch Reaktion des Lithiumsalzes von N,N'-Dimethylbenzamidin mit Chlordimethylthioether bzw. Chlormethyl-diethylamin. Tab. 1 gibt einen Überblick über die in D₈-Toluol bei 37° erhaltenen ¹H-NMR-Daten von **5** im Vergleich mit der Ausgangsverbindung **4** und dem N,N,N'-Trimethylbenzamidin (**6**). Lediglich bei **4** fallen die Resonanzsignale beider N-CH₃-Gruppen als Folge der schnellen 1.3-Wasserstoffwanderung zusammen, bei allen übrigen Amidinen beobachteten wir getrennte Signale. Diese magnetische Nichtäquivalenz der N-Methylprotonen von **5** blieb auch bei Erhöhung der Meßtemperatur bis auf 150 bis 175° unter Variation der verwendeten Lösungsmittel (z. B. Dimethylsulfoxid, Diphenylether, Hexachlorbutadien) bestehen. Danach können wir eine gegenüber der ¹H-NMR-Zeitskala schnelle 1.3-Verschiebung der Substituenten R in **5** bis zu den erreichten Meßtemperaturen ausschließen. Selbst die Allylgruppe in **5d**, die nicht nur über einen [1.3]-, sondern auch über einen [3.3]sigmatropen Prozeß umlagern könnte, bleibt an das gebundene Stickstoffatom fixiert. Die freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^{\ddagger}_{T_c}$ für diesen Prozeß sollte nach Abschätzung aufgrund der Eyring-Gleichung mehr als 21–23 kcal/mol betragen. Eine mögliche „langsame“ Wanderung von R ist damit nicht ausgeschlossen, doch ließe sich diese nur nachweisen, wenn man N-unsymmetrisch substituierte Amidine untersuchen würde.

Tab. 1: ¹H-NMR-Daten (D₈-Toluol) der Benzamidine **4–6** bei 37°, für **5b** auch bei –60°

	4	5a	5b	5c)	5d	6	5b (–60°)
1–CH ₃	2,83	2,94 ^{a)}	2,78	2,75	2,70 <u>2,80^{b)}</u>	2,68	2,12 3,06
3–CH ₃	2,83	2,94 ^{a)}	2,86	2,95	2,95	2,95	2,96
–CH ₂ –	–	4,23	4,28	3,77	3,68	–	3,90 4,76
Phenyl-H	~ 7,2	~ 7,1	~ 7,0	~ 7,2	~ 7,1	~ 7,1	~ 7,0

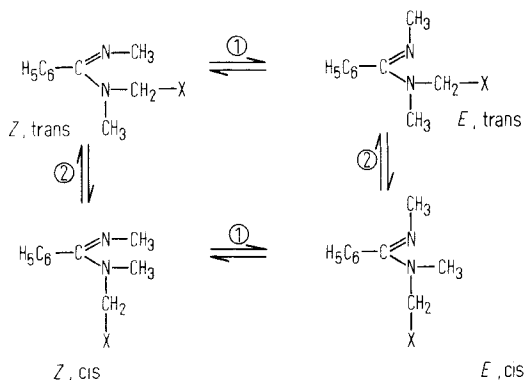
a) Isochronie nur in D₈-Toluol

b) 2 Signale (Intensitätsverhältnis 1 : 6) infolge E/Z-Isomerie an der CN-Doppelbindung; das Hauptisomer ist unterstrichen

c) in CDCl₃

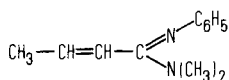
Allerdings sind die ¹H-NMR-Spektren von **5** und **6** nicht temperaturunabhängig. Beim Abkühlen erfolgt eine zunehmende Verbreiterung und unterhalb der Koaleszenztemperatur T_c eine Verdoppelung der Resonanzsignale für die Protonen der Substituenten am sp³-Stickstoff, allerdings nur bei **6** im Intensitätsverhältnis 1 : 1. Für **5b** als Beispiel ist diese

Verdoppelung bei -60° in Tab. 1 mit aufgeführt. Der hier zu beobachtende dynamische Prozeß könnte entweder auf eine *E/Z*-Isomerisierung der $C=N$ -Doppelbindung im Sinne von ① oder auf eine Rotationsbehinderung um die $C-N$ -Einfachbindung im Sinne von ② zurückgehen.



Mit großer Wahrscheinlichkeit ist Prozeß ② die zutreffende Interpretation, denn das Signal ($3-\text{CH}_3$) der Methylprotonen am sp^2 -Stickstoff bleibt über den ganzen Temperaturbereich scharf. Außerdem läßt sich die überraschend große Signalaufspaltung von annähernd 1 ppm für die $1-\text{CH}_3$ - und die CH_2 -Protonen bei tiefer Temperatur zwanglos mit ② erklären, denn das Signal bei tieferem Feld sollte jeweils dem Rotamer zuzuschreiben sein, bei dem die zugehörige Gruppe und der Phenylring *cis* stehen. **6** zeigt in D_8 -Toluol eine Koaleszenztemperatur von $227 \pm 2\text{K}$ ($\Delta\delta 47,0 \pm 0,5\text{ Hz}$ bei -90°), so daß sich daraus anhand der Eyring-Gleichung eine Aktivierungsenthalpie ΔG_{Tc} von $11,1 \pm 0,15\text{ kcal/mol}$ ergibt. Für **5** lassen sich wegen der ungleichen Population beider Rotamere nur Näherungswerte angeben; die Abschätzung führt aber auch hier zu Aktivierungsenthalpien von 11–12 kcal/mol. Für eine genauere Analyse kommt erschwerend hinzu, daß bei **5a** und **5c** eines der Rotamere stark begünstigt ist und sich die Anwesenheit des zweiten lediglich in einem Unscharfwerden der entsprechenden Signale während des Abkühlens zeigt. Außerdem läßt sich bei **5d** zusätzlich eine vom Lösungsmittel abhängige *E/Z*-Isomerie (Prozeß ①) erkennen. Während in Deuteriochloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Hexachlorbutadien praktisch nur eines der beiden *cis-trans*-Isomere vorliegt, beobachtet man in D_8 -Toluol und D_6 -Aceton die *E*- und *Z*-Form nebeneinander (vgl. auch Tab. 1). Bei allen übrigen Amidinen ist das *E/Z*-Gleichgewicht so stark einseitig verschoben, daß unabhängig vom Lösungsmittel nur eine Form auftritt, vermutlich die *E*-Form^{5,6}.

Diese Ergebnisse stimmen mit den experimentellen Befunden anderer Arbeitsgruppen überein, die in Amidinen bevorzugt Rotationsbarrieren um die CN -Einfachbindungen beschreiben^{7,8}. Unseres Wissens ist bisher nur für **7** als einzigem Amidin die Rotationsbarriere sowohl für die *E*- als auch für die *Z*-Form bestimmt worden.



7

E-Form : $\Delta G_{\text{TC}}^\ddagger = 11,8 \text{ kcal/mol}$ *Z*-Form : $\Delta G_{\text{TC}}^\ddagger = 8,7 \text{ kcal/mol}$

Wir danken dem Fonds der Chemie für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: PE 257 von Perkin-Elmer; **¹H-NMR-Spektren:** T 60 oder A 60-A von Varian. *Schmp.:* Gerät nach Linstrom (unkorr.).

N,N'-Dimethyl-*N*-methoxymethylbenzamidin (**5a**)

2,96 g (0,02 mol) *N,N'*-Dimethylbenzamidin (**4**) werden in ca. 50 ml trockenem Ether gelöst und bei 0° unter Rühren tropfenweise mit 0,81 g (0,01 mol) α -Chlordimethylether in 20 ml Ether versetzt. Nach 1 h wird filtriert, das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand i. Feinvak. fraktioniert. 1,49 g (78 %) farbloses Öl vom Sdp._{0,01} 55°. C₁₁H₁₆N₂O (192,3) Ber.: C 68,7 H 8,39 N 14,6; Gef.: C 68,6 H 8,53 N 14,3. IR (Film): 2920s, 1615s (CN₂), 1598 cm⁻¹s.

N,N'-Dimethyl-*N*-thiomethoxymethylbenzamidin (**5b**)

14,8 g (0,1 mol) **4** werden in 100 ml trockenem Benzol gelöst und bei 10° unter Rühren sowie Luft- und Feuchtigkeitsausschluß tropfenweise mit 66 ml einer 15-proz. Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Nach 1 h tropft man 9,6 g (0,1 mol) Chlordimethylsulfid in 50 ml Benzol hinzu, filtriert nach weiterem 2–3-stdg. Rühren bei Raumtemp., engt i. Vak. ein und fraktioniert den Rückstand i. Feinvak.. 12,0 g (58 %) farbloses, viskoses Öl vom Sdp._{0,09} 110°. C₁₁H₁₆N₂S (208,2) Ber.: C 63,4 H 7,74 N 13,4 S 15,4; Gef.: C 63,3 H 7,69 N 13,4 S 15,5. IR (Film): 2910s, 1620s (CN₂), 1600 cm⁻¹m.

N-Diethylaminomethyl-*N,N'*-dimethylbenzamidin (**5c**)

4,0 g (0,033 mol) Chlormethyl-diethylamin, hergestellt aus Bisdiethylaminomethan durch Spaltung mit Acetylchlorid⁹⁾, gibt man in festem Zustand zur benzolischen Lösung des metallierten **4**, hergestellt aus 4,44 g (0,03 mol) **4** wie unter **5b** beschrieben. Nach 1stdg. Rühren bei 10° wird i. Vak. eingengt, der größte Teil des Lithiumchlorids durch wiederholtes Ausfällen mit Benzol/Petrolether (1 : 1) abgetrennt und der ölige Rückstand i. Feinvak. fraktioniert. 3,50 g (50 %) farbloses viskoses Öl vom Sdp._{0,01} 89°. C₁₄H₂₃N₃ (233,4) Ber.: C 72,1 H 9,93 N 18,0; Gef.: C 71,6 H 9,59 N 17,4. IR (Film): 2960s, 2925s, 2860s, 1615s (CN₂), 1600 cm⁻¹m.

N-Allyl-*N,N'*-dimethylbenzamidin (**5d**)

2,96 g (0,02 mol) **4** und 1,68 g (0,01 mol) Allyljodid werden in 30 ml trockenem Benzol 12 h unter Rückfluß erhitzt und analog **5a** aufgearbeitet. 1,65 g (88 %) farbloses, viskoses Öl vom Sdp._{0,01} 53°. C₁₂H₁₆N₂ (188,3) Ber.: C 76,6 H 8,57 N 14,9; Gef.: C 76,5 H 8,64 N 14,6. IR (Film): 2900s (breit), 2855s, 1620s (CN₂), 1600 cm⁻¹m.

N,N'-Dimethyl-*N*-methylbenzamidin (**6**)¹⁰⁾

1,48 g (0,01 mol) **4** werden mit 1,42 g (0,01 mol) Methyljodid in 5 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach mehrstdg. Stehenlassen im Kühlschrank wird filtriert, der Niederschlag in 10 ml Wasser gelöst, mit 10 ml 10proz. NaOH versetzt und mit CHCl_3 durchgeschüttelt. Der Rückstand der CHCl_3 -Phase wird i. Feinvak. fraktioniert. 1,20 g (74 %) farbloses Öl vom $\text{Sdp}_{-0,075}$ 47°. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (162,2) Ber.: C 74,0 H 8,69 N 17,3; Gef.: C 74,0 H 8,87 N 17,1. IR (Film): 2860s, 1615 (CN_2), 1600 cm^{-1}m .

Literatur

- 1 K. A. Jensen und L. Henriksen, *Acta Chem. Scand.* **29B**, 877 (1975).
- 2 O. J. Scherer und P. Hornig, *Chem. Ber.* **101**, 2533 (1968).
- 3 eigene Messungen, Dissertation *H.-M. Wolff*, Marburg 1978.
- 4 V. I. Minkin, L. P. Olekhovich, Yu. A. Zhdanov, I. E. Mikhailov und V. P. Metlushenko, *Zh. Org. Khim.* **11**, 448 (1975).
- 5 G. Häfelinger in S. Patai, *The Chemistry of Amidines and Imidates*, S. 60ff, John Wiley, London 1975.
- 6 C. O. Meese, W. Walter und M. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2259 (1974).
- 7 Z. Rappoport und R. Ta-Shma, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5281.
- 8 M. L. Filleux, N. Naulet, J. P. Dorie, G. J. Martin, J. Pornet und L. Miginiac, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1435.
- 9 H. Böhme und K. Hartke, *Chem. Ber.* **93**, 1305 (1960).
- 10 Base wurde bereits von F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1923**, 3370, erhalten, jedoch nicht näher charakterisiert.

[Ph 124]